

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**VALIDACIÓN DE LA PRUEBA MOLECULAR ADN-HPV EN
COMPARACIÓN CON PAPTEST SUBSECUENTE EN
MUJERES DE 30 A 65 AÑOS QUE PRESENTAN ASC-US, PARA
DISMINUIR PROCEDIMIENTOS RUTINARIOS COMO
BIOPSIA Y COLPOSCOPIA**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

REVISORES:

**Dra. PALACIOS MOLINA JOHANNA MARICELA
Dra. ROMERO ESCUNTAR IBETH SAMANDA**

Director Dr. ANTONIO DOMÍNGUEZ

Magister PATRICIA ORTIZ

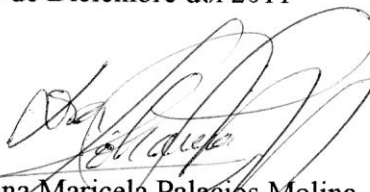
Quito, 14 DE diciembre del 2011

DECLARACION Y AUTORIZACIÓN

YO, **JOHANNA MARICELA PALACIOS MOLINA** C.I. **130932352-3** autor del trabajo de graduación intitulado: “ **VALIDACIÓN DE LA PRUEBA MOLECULAR ADN-HVP EN COMPARACIÓN CON PAPTEST SUBSECUENTE EN MUJERES DE 30 A 65 AÑOS QUE PRESENTAN ASC-US, PARA DISMINUIR PROCEDIMIENTOS RUTINARIOS COMO BIOPSIA Y COLPOSCOPIA**”, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICA** en la facultad de Medicina:

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica de Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital un copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 14 de Diciembre del 2011



Dra. Johanna Maricela Palacios Molina

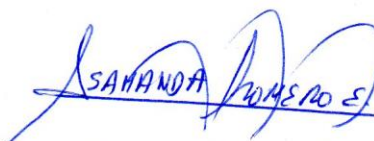
C.I. 130932352-3

DECLARACION Y AUTORIZACIÓN

YO, **IBETH SAMANDA ROMERO ESCUNTAR** C.I. 171413262-6 autor del trabajo de graduación intitulado: “ **VALIDACIÓN DE LA PRUEBA MOLECULAR ADN-HVP EN COMPARACIÓN CON PAPTEST SUBSECUENTE EN MUJERES DE 30 A 65 AÑOS QUE PRESENTAN ASC-US, PARA DISMINUIR PROCEDIMIENTOS RUTINARIOS COMO BIOPSIA Y COLPOSCOPIA**”, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN GINECOLOÍA Y OBSTETRICA** en la facultad de Medicina:

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica de Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital un copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 14 de Diciembre del 2011



Dra. Ibeth Samanda Romero Escuntar

C.I. 1714132626

AGRADECIMIENTO

A Dios, que ha sido el guía de mis pasos en este largo y arduo caminar durante el postgrado, a Él porque me ha regalado cada día de vida y me puso en el sendero de la medicina y hoy me permite terminar un capítulo más de vida.

A mi mamá que cada día oró porque logre mis sueños porque con infinito amor ha estado a mi lado, siempre poniendo su hombro para que consiga mis metas.

A mi papá porque creyó en mí y apoyó cada uno de mis pasos en mi carrera y porque con su ejemplo de trabajo me dio las fuerzas necesarias para seguir.

A mis hermanos y hermanas, por quienes he tratado siempre de ser mejor, gracias por siempre estar allí, siendo un apoyo en mis momentos más duro.

A aquellas personas especiales que han tolerado mis momentos de cansancio, mis malos genios muchas veces por el agotamiento y que pese a todo siempre han estado allí como ángeles enviados por el Señor, gracias.

A mis maestros, cuyo único afán siempre ha sido dar lo mejor de sí en cada enseñanza y han hecho de mí la profesional que ahora soy.

Gracias...

Johanna.

DEDICATORIA

A todos aquellos que han estado a mi lado en este largo caminar, algunos de cerca y otros a la distancia, pero que siempre me han hecho sentir que no estoy sola a cada paso que doy.

Johanna.

AGRADECIMIENTO

A Dios por cuidarme y permitirme culminar una meta más en mi vida, por ser mi luz y mi guía en cada momento.

A mi madre por su apoyo incondicional, por ser un gran ejemplo a seguir, por todo su cariño.

A mi padre por enseñarme que lo que se empieza, se debe terminar.

A mi hermana Karlita que aunque lejos, por estar siempre dándome ánimos y nunca dejarme caer. Por todo el cariño y toda la confianza depositada en mí.

A mi hermano Cristhian por apoyarme y estar siempre a mi lado.

A mis sobrinas Diana y Nicole por ser parte de mi vida.

A mi familia en general, porque son una parte fundamental y por esta siempre pendientes de mí.

A mis profesores, que con su experiencia y enseñanzas son copartícipes en mi formación profesional.

Y por último, a mis amigos por su cariño y todos los momentos compartidos

Samanda

DEDICATORIA

“Cuando el ser humano pone todo su esfuerzo
Y dedicación en alcanzar una meta,
Tarde o temprano ésta se hace realidad”
Anónimo

A todos los que de una u otra forma me apoyaron para llegar a alcanzar esta meta,
especialmente a mi familia, por su paciencia, por su cariño y por estar siempre a mi
lado.

Samanda

INDICE

Resumen.....	1 - 4
I. Antecedentes.....	5 -15
II. Objetivos.....	15
III. Métodos	
Diseño.....	15
Criterio de Selección de los Estudios.....	15 - 16
Tipo de estudios.....	16
Tipo de participantes	16
Tipo de Intervención.....	16
Resultados.....	17
Estrategia de Búsqueda.....	17
Métodos de Revisión.....	18
Evaluación de la calidad de los estudios.....	19
Análisis de Datos.....	20
IV. Descripción de los Estudios.....	21
Resultados de la búsqueda.....	21
Razones de exclusión de los estudios.....	22- 28
Estudios Incluidos.....	28
Tamaño del estudio.....	28
Características de la población.....	29

Prueba molecular para screening.....	29
Paptest anormal	30
Gold estándar.....	30
V. Extracción de la información	31
VI. Valoración del riesgo de sesgo	31
VII. Resultados	32 - 41
Screening: Papanicolaou y prueba molecular.....	32 - 33
Datos estadísticos ponderados.....	33 - 41
VIII. Discusión.....	42 - 46
IX. Conclusiones.....	46 – 47
X. Conflicto de intereses.....	47
XI. Bibliografía.....	47 - 53

Anexos

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

A pesar de los inconvenientes que presenta la citología cervical con tinción de PAPANICOLAOU, esta sigue siendo una herramienta primordial en el cribado del cáncer cervical. Sin embargo y considerando que la infección por virus del HPV es el factor concomitante más importante de esta patología, se ha propuesto que se deberían incluir las pruebas moleculares de detección viral dentro del screening primario. Esto cobra mayor importancia cuando hablamos de ASC-US, es decir células escamosas atípicas de significancia no determinada, pues existe dificultad en la unificación del criterio médico más conveniente para el manejo de este resultado citológico.

Dichas pruebas deben reunir algunas particularidades como una adecuada sensibilidad y especificidad; además de ser altamente reproducibles para así aplicarlas como técnicas de tamizaje.

Actualmente se propone que se deberían realizar las pruebas moleculares (como por ejemplo ADN-HPV) sobre todo en mujeres que presentan diagnóstico citológico de ASC-US, ya que su interpretación es muy controversial y de esta forma se evitarían procedimientos innecesarios que incrementan costos en la atención de la salud.

El objetivo de esta revisión es determinar el valor del HPV test en el screening secundario para detección temprana de lesiones precancerosas o cáncer cervical. No se ha incluido otras posibles aplicaciones de la prueba molecular.

Por esto es importante que mediante un correcto proceso metodológico, que permite la búsqueda y procesamiento de literatura acorde con esta problemática, nos lleve a establecer en base a consensos de expertos las mejores recomendaciones para manejo de ASC-US y su aplicación en nuestro medio.

OBJETIVO

Comparar la validez de la prueba molecular y de la citología cervical subsecuente con tinción de Papanicolaou, en relación a la colposcopia y biopsia (NIC 2-3), en mujeres de 30 a 65 años con ASCUS, para disminuir procedimientos rutinarios.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda comprendió la definición de términos, la selección de fuentes de datos y el proceso de búsqueda propiamente dicho.

Las bases de datos consultadas fueron: Medline (Pubmed), Cochrane, Biblioteca virtual en salud, Medcarib, Lilacs, Scielo

Se revisó la bibliografía de todos los artículos identificados. Además se analizó las revisiones sistemáticas previas

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Los artículos que se consideraron para la revisión fueron estudios transversales, estudios de cohorte, metanálisis y revisiones sistemáticas de diagnóstico, en los que a mujeres de 30 a 65 años con diagnóstico citológico de ASC-US se les haya realizado paptest subsecuente y además se le haya aplicado la prueba molecular AND-HPV y que hayan corroborado con colposcopia y biopsia la presencia de NIC 2-3

Fueron identificados 51 estudios en relación con el tema planteado, de los cuales 12 fueron los seleccionados pues cumplían con los criterios de selección. Dos revisores (J.P y S.R) en forma independiente evaluaron la calidad de los estudios y extrajeron los datos utilizando la plantilla para la validación.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 5484 pacientes con ASCUS, a las cuales se realizó HPV test y citología cervical subsecuente con tinción de Papanicolaou.

El HPV test fue positivo en 18,6% de las pacientes, a las cuales se recomendaría hacer colposcopia y biopsia. El ADN HPV test fue negativo en el 81,3% de las pacientes a las cuales no se las sometería a colposcopia y biopsia, presentando esta prueba una sensibilidad ponderada del 88,4% y una especificidad ponderada del 60%.

La citología subsecuente mostró mediana sensibilidad pero una alta especificidad.

De las 5484 pacientes con ASCUS el 21,2% fueron NIC 2 y 3 en la colposcopia y biopsia, mientras que el 88,8% fueron normales.

CONCLUSIONES

La prueba molecular mostró ser el mejor método de triage, captando a un mayor número de mujeres en riesgo de NIC 2 y 3 ya que ha demostrado una alta sensibilidad y un importante VPN.

Esta prueba puede determinar a qué pacientes se sometería a colposcopia y biopsia disminuyendo así estudios rutinarios que generan ansiedad y aumento de costos en las pacientes.

ANTECEDENTES

El Cáncer Cervical es la tercera causa de muerte por cáncer y la segunda después del cáncer de seno entre las mujeres de Latinoamérica y el Caribe, y su incidencia se relaciona con la pobreza y malas condiciones sanitarias. Las tasas de mortalidad en la región son siete veces mayores que en Norteamérica. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) el 75% de las muertes ocurridas por cáncer de cuello uterino en nuestra región suceden en mujeres menores de 55 años ^(1, 2)

En el Ecuador, la institución que más reportes ASC-US tiene es SOLCA debido a la gran afluencia de pacientes ya que es un hospital de referencia. En SOLCA, núcleo Quito, entre el 2000-2010 se realizaron 967.684 citologías cervicales con tinción de Papanicolaou el 38% (367.720) fueron diagnosticadas de ASC-US, y de este grupo el 22% fueron NIC 2-3 y el 88% fueron normales. ⁽³⁾

El virus del papiloma humano (VPH) es el virus que más frecuentemente se transmite por vía sexual ⁽⁴⁾. Ha sido estudiado como un agente biológico capaz de alterar el crecimiento y diferenciación celular, además de ser considerado como factor epidemiológico de riesgo al que se le atribuye más del 99% de los casos de cáncer cervical en el mundo. Esta relación entre infección genital por VPH y cáncer cervicouterino ha sido demostrada claramente desde hace más de dos décadas y ahora se sabe que la asociación entre VPH y este tipo de cáncer es mayor que la que existe entre tabaquismo y cáncer pulmonar ⁽⁵⁾

La historia natural del cáncer está relacionada con una infección persistente del VPH la cual precede a la aparición de anormalidades citológicas (6). El ciclo vital del VPH se inicia con la integración del genoma viral en la capa basal de las células epiteliales, donde el virus expresa las proteínas E1 y E2, esta infección está asociada a los procesos de replicación y transcripción del ADN viral.(7)

El VPH pertenece a la familia papovaviridae, conformada por virus relativamente pequeños (55 nm de diámetro), sin envoltura membranal externa y que presentan una cápside proteica externa de forma icosaédrica. El genoma viral consiste de una molécula de ADN circular de doble cadena de 7.9 Kpb asociado con histonas, que presenta tres regiones principales; 1) la región larga de control (LCR), una secuencia de 400-1000 pb no codificante que regula la transcripción de las regiones codificantes; 2) la región de expresión temprana (E), implicada en replicación viral y oncogénesis y que codifica para proteínas reguladoras de la expresión del genoma viral, y 3) la región de expresión tardía (L), que codifica para las proteínas de la cápside. Los viriones son ensamblados en el núcleo y liberados en las células de las capas superiores del epitelio (8,9)

Desde Julio de 1995, 77 genotipos diferentes de HPV han sido identificados y el número esta continuamente expandiéndose con más de 100 tipos. Los tipos anogenitales de HPV se han dividido en 2 clases, en base a la capacidad de transformación celular: virus de bajo y alto riesgo de oncogenicidad. Los de bajo riesgo de oncogenicidad son los tipos 6 y 11 detectados en la mayoría de los casos de condiloma acuminado, pero rara vez se asocian con lesiones neoplásicas

intraepiteliales del cérvix (NIC) o cáncer cervical; los catalogados como de alto riesgo oncogénico incluyen tipos como HPV 16, 18, 33, 35 que están asociados a lesiones NIC y cáncer cervical. Existe un grupo de genotipos (26,30,31,42,43,44,45,51,52,56,58,59,61,64 y 68) que son considerados de riesgo medio y que se pueden encontrar en lesiones NIC pero rara vez en cáncer cervical (9)

La citología exo-endocervical con tinción de PAPANICOLAOU ha sido el método de detección primario más utilizado para el cáncer de cuello uterino desde mediados del siglo XX, su uso rutinario ha dado lugar a una disminución importante tanto en la incidencia como en la mortalidad de la enfermedad (10). La sensibilidad de la citología cervical va del 30% al 87%, con un promedio de 50 % (10-11). Su interpretación se basa en el sistema Bethesda, que clasifica las anormalidades de las células escamosas en 4 categorías 1) Células atípicas escamosas (siglas en inglés ASC) 2) Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado o LIEbg, 3) Lesiones intraepiteliales de alto grado o LIEag 4) Carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide. La categoría ASC fue denominada “células escamosas atípicas de significancia indeterminada” (siglas en inglés ASCU) y es considerada como una categoría para resultados “borderline” o dudosos. En el sistema Bethesda 2001 la categoría ASC contiene dos subcategorías: células escamosas atípicas de significancia intermedia (siglas en inglés ASC-US) y células escamosas atípicas, sin poder excluir un LIE de alto grado (siglas en inglés ASC-H) (12)

Según un meta análisis realizado por Agency for Health Care Policy Research esta técnica presenta algunas desventajas como: Impedimento de una automatización

completa de la técnica, sobrevaloración de los hallazgos citológicos, solo sugiere la presencia de infección por HPV, pero no es posible hacer la detección certera del virus, ni indica si hay infección mixta viral y los genotipos correspondientes. Lo anterior conlleva a: Diagnóstico de cambios atípicos ambiguos que pueden no ser confirmados, tratamientos excesivos por citología cervical con tinción de Papanicolaou dudosa y manejo inadecuado de pacientes con lesiones cervicales cuyo paptest fue negativo. (13)

La citología cervical con tinción de Papanicolaou puede dar entre un 25 a 50% de falsos negativos (11,12,14) ya que tiene una baja especificidad y pobre reproductibilidad, sin embargo cuando se añade alguna prueba molecular de HPV incrementa la sensibilidad sin que exista un decremento en su especificidad (15)

Tres son las categorías de pruebas moleculares diseñadas para la detección del ADN HPV y estas incluyen:

- La amplificación de la secuencia PCR, reacción cadena de la ligasa (RCL) y amplificación de la secuencia de ácido nucleico (NASBA) Captura Híbrida (HC2) e hibridación in situ
- Amplificación de la señal: sistema híbrido de captura (SHC), ADN ramificado (ADNb)
- Sin amplificación: Southern blot (Sb), Dot Blot (DT), hibridación in situ sobre filtro (HISF), hibridación in situ en muestras biológicas (HIS) Southern Blot reverso (SVR) Northern Blot (NB)

La técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es una de las técnicas moleculares que con mayor frecuencia se utiliza en el área de diagnóstico e investigación, la cual consiste en la repetición cíclica de las tres etapas de amplificación del ADN blanco, desnaturalización, hibridación y extensión para finalmente obtener millones de fragmentos del genoma que se desea estudiar (9,16)

La PCR es utilizada para detectar el ADN viral del HPV en las células cervicovaginales permitiendo conocer de esta manera la prevalencia de la infección en mujeres citológicamente normales y en aquellas con enfermedades (displasia o cáncer). (16)

Digene Corp., creó la única prueba para detectar la presencia de los tipos de alto riesgo de HPV, la cual utiliza tecnología de captura híbrida (HC2), fue aprobada por la FDA en 1999 como examen de evaluación posterior a mujeres cuyos resultados de paptest fueron ASCUS. En el 2003 la FDA aprueba su uso de manera rutinaria junto con la citología cervical con tinción de PAPANICOLAOU en todas las mujeres de 30 años por ser consideradas más vulnerables para desarrollo de cáncer cervical. (17)

La Captura Híbrida de segunda generación (HC2) se basa en la amplificación de señales para detectar el ADN del HPV. Detecta los tipos de HPV de alto riesgo (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 y 68) y 5 tipos de HPV de bajo riesgo oncogénico; dentro de sus características más importantes están: que es una prueba estandarizada, es sumamente reproducible y posee una sensibilidad similar a la del PCR. La HC2 consiste en un proceso de laboratorio que produce señales de luz (RLU) cuantificadas por un luminómetro y que son aproximadamente

proporcionales a la cantidad de ADN del HPV presente en la muestra, además permite un análisis semicuantitativo de las copias de ADN viral. ⁽¹⁸⁾

En Oviedo-España se evaluaron 3 técnicas para detección de HPV en 166 muestras cervicales: A) PCR, B) PCR line blot hidridización y HC2. Las diferencias entre los distintos tipos de ensayo para detectar HPV no fueron estadísticamente significativas ⁽¹⁹⁾

En un estudio randomizado realizado en Canadá, en 10154 pacientes que fueron sometidas a las dos pruebas de Sreening para HPV, se obtuvieron los siguientes resultados: la sensibilidad del test de HPV para Neoplasia Intracervical Grado 2-3 fue de 94.6% (95% de IC) mientras que la sensibilidad de la citología cervical con tinción de Papanicolaou fue de 55.4% (95% de IC) de donde se constata que la molecular para HPV es 39.2% más sensible que paptest. Al combinar ambas pruebas, la sensibilidad aumenta a un 100% y la especificidad es del 92.5% ⁽²⁰⁾.

Los programas de pesquisa en oncología tienen como objetivo identificar lesiones cancerosas al comienzo de su desarrollo, con la premisa de que su detección temprana podría reducir la extensión del tratamiento y mejorar la supervivencia de los pacientes ⁽²¹⁾. Las investigaciones basadas en la citología han conducido indudablemente a una reducción grande del cáncer del cérvix en algunos países; sin embargo la alta variabilidad en la sensibilidad de esta técnica de tamizaje indica la necesidad de un estricto control de calidad. La prueba del ADN-HPV es altamente reproducible y al ser supervisada más fácilmente, proporciona un resultado objetivo que es confiable. ⁽²²⁾

Existe evidencia suficiente sobre la edad de inicio para la tamización con la prueba molecular ADN-VHP que debe ser a los 30 años y la edad de finalización a los 65 años en mujeres sin patología cervical previa, Nivel de evidencia II grado de recomendación A. En lo referente al intervalo de la prueba molecular ADN-VPH en un escenario de tamización para neoplasias de cuello uterino la recomendación es cada 3 años después de tener un paptest negativo y una prueba molecular de HPV negativa. Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B (23 - 25)

Mundialmente el número de pacientes que presenta en su citología un reporte de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) es cada vez mayor, por lo que las estrategias de manejo en este tipo de pacientes debe incluir tres diferentes esquemas: 1) realizar seguimiento citológico, a los 12 y 24 meses. Si a los 12 meses se presenta una lesión intraepitelial escamoso de alto grado (HSIL, en inglés) o mayor se debe remitir a colposcopia; si la citología muestra una lesión de bajo grado (LSIL, en inglés) se debe repetir nueva citología a los 12 meses 2) realizar pruebas de detección para ADN-VPH de alto riesgo, si esta es positiva se debe remitir a colposcopia, pero si la prueba es negativa se debe repetir nueva citología a los 12 meses; 3) derivar a colposcopia y biopsia si el caso lo amerita. (1,9, 26,27)

Estrategias basadas en repetición de la citología son las que encuentran más base en la literatura; la ventaja de la colposcopia en el manejo del frotis atípico es que logra en forma inmediata informar a la paciente y al médico sobre la existencia o no de una enfermedad significativa, pero las desventajas pasan por lo incómodo del

procedimiento, su costo y su significancia en un potencial sobre diagnóstico y sobre tratamiento (28, 29)

Estas consideraciones sugieren que una paciente con un frotis atípico requiere un estudio ulterior. Las mujeres que son sometidas a colposcopia y biopsia experimentan altos niveles de estrés y ansiedad, además surge la incertidumbre del procedimiento como tal, del nivel de dolor que se va a experimentar y de la imposibilidad del seguimiento. Por ello es importante que se la realice bajo un ambiente que tienda a evitar estas consecuencias psicológicas.(31)

Las posibilidades de representar una lesión de alto grado para un resultado ASC-US es de un 5 a 17% (28 - 30)

Un resultado negativo de la prueba HPV-DNA sería de utilidad, ya que rápidamente se puede inferir que esa citología no representará una lesión significativa.

Uno de los problemas más preocupantes en mujeres adolescentes es la elevada prevalencia de la infección y la gran frecuencia de los tipos virales 16 y 18; esto puede deberse a la vulnerabilidad del aparato genital durante esta época. Entre los factores biológicos que aumentan la vulnerabilidad a la infección están: la producción insuficiente de moco cervical; una extensa área de ectopia cervical; inmadurez del sistema inmune; la metaplasia escamosa activa entre otros. El inicio temprano de la primera relación sexual, múltiples parejas sexuales sin una adecuada

protección, el tabaquismo y la drogadicción son algunos de los factores sociales de riesgo más salientes en esta población (32)

El momento para iniciar las pruebas de tamizado de cáncer cervical en adolescentes es motivo de controversia. Los estudios de adolescentes muestran que el índice de citologías cervicales anormales varía entre 3 y 17%.⁽³³⁾ De acuerdo a evidencias recientes (ATLS Triage study ASCUS/LSIL), se recomienda iniciar la citología cervical tres años después de la primera relación sexual.⁽³⁴⁾ Existen circunstancias especiales, para no retrasar la citología cervical temprana; tal es el caso de adolescentes con antecedente de abuso sexual; enfermedades que comprometen el sistema inmune (SIDA, diabetes juvenil, lupus eritematoso sistémico); pacientes bajo tratamiento inmunosupresor (trasplante renal). Las recomendaciones para el manejo de adolescentes con citología reportada como ASCUS es seguimiento a los 12 y 24 meses. Si a los 12 meses se presenta una lesión intraepitelial escamoso de alto grado (HSIL, en inglés) o mayor se debe remitir a colposcopia; si la citología muestra una lesión de bajo grado (LSIL, en inglés) se debe repetir nueva citología a los 12 meses.
(35,36)

La estrategia para detectar patología cervical en la mujer infectada con VIH es tema de controversia. Los Centros para el Control de Enfermedades de Atlanta, EE.UU. (CDC, por sus siglas en inglés), recomiendan citologías anuales cuando la muestra es adecuada. El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (American College of Obstetrics and Gynecology) recomienda citologías semestrales. El estudio WIHS mostró que la probabilidad de progresión de ASCUS a lesiones cervicales no

depende de la enfermedad, sino de su estado de control. Las pacientes con conteos de linfocitos CD4 menores a 200 células/mm³ son las de mayor riesgo de progresión, mientras que las pacientes con enfermedad controlada es decir linfocitos CD4 mayores a 200 células/mm³ es riesgo es similar al de la población general. ⁽³⁵⁾ Si la citología reporta como ASCUS se debe utilizar la misma estrategia que en las pacientes no inmunosuprimidas ⁽³⁶⁾

Durante la gestión la mujer es más susceptible de adquirir infecciones, debido a los cambios fisiológicos propios del embarazo, la estrategia para citología reportada como ASCUS es seguir el mismo esquema que en las mujeres no embarazadas. ⁽³⁷⁾

En las mujeres postmenopáusicas con citología ASCUS se debe realizar la prueba molecular ADN-VPV. En el caso de que no se cuente con la prueba, se dará tratamiento con estrógenos intravaginales y luego se repetirá una citología. Si no existe atrofia se debe repetir citología a los 6 meses y en caso que persista el reporte de ASCUS se recomienda realizar colposcopia y biopsia endocervical. Nivel de evidencia II, recomendación C. ⁽³⁷⁾

Debido a que la prueba ADN-HPV tiene una sensibilidad superior a la citología cervicovaginal (CCV), ésta puede considerarse una alternativa útil para estratificar el riesgo y mejorar la aproximación diagnóstica de lesiones premalignas del cuello uterino en mujeres con reporte de ASC-US. ^(38 - 45)

Las pruebas de ADN se diferencian de la citología cervical con tinción de Papanicolaou en que éstas pueden detectar la presencia o ausencia del virus de VPH, así como la persistencia de infección, condición necesaria para los procesos de integración genómica y transformación maligna. En la práctica clínica significa que permiten la identificación de poblaciones en riesgo.

El manejo de las anomalías citológicas ASC-US utilizando la detección ADN-HPV complementario contribuye positivamente al diagnóstico de lesiones precancerosas a un costo favorable para los sistemas de salud. (38 - 45)

OBJETIVO

Comparar la validez de la prueba molecular y de la citología cervical subsecuente con tinción de Papanicolaou en relación a la colposcopia y biopsia (NIC 2-3), en mujeres de 30 a 65 años con ASCUS, para disminuir procedimientos rutinarios.

METODOLOGÍA

Diseño: Revisión sistemática

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Tipos de estudios:

Los estudios que se incluyeron en esta revisión son estudios transversales, estudios de cohorte, metanálisis y revisiones sistemáticas de diagnóstico.

Tipos de pacientes:

Mujeres de 30 a 65 años con diagnóstico citológico de ASC-US

Tipo de intervenciones:

Paptest subsecuente: sistema Bethesda 2001

Aplicación de la prueba molecular: HC2 + (más de 1pg de HPV DNA por milímetro)

Referencia a colposcopia y biopsia: HC2 positivo

Resultados

Para expresar los resultados de este estudio se midió la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo tanto del Papanicolaou como de la prueba molecular en relación a la presencia o ausencia de NIC diagnosticado en colposcopia y biopsia.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda sistemática se basó en la revisión de literatura publicada desde 1992 hasta 2010 que aportaran con datos cuantitativos sobre especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba molecular HPV en mujeres con ASC-US.

La búsqueda fue completada utilizando las referencias citadas en los artículos más relevantes e investigando en los journals de: American Journal of Obstetrics and Gynecology, European Journal of Gynecological Oncology, Journal of Gynecological Oncology, Journal of Lower Genital Tract Disease, Journal of Family Practice, and Obstetrics and Gynecology.

El pesquiasje electrónico consistió en el registro de estudios transversales, estudios de cohorte, metanálisis y revisiones sistemáticas de diagnóstico en bases de datos electrónicas como: Medline (Pubmed), Cochrane Library, Biblioteca virtual en salud, Medcarib, Lilacs, Scielo, con un límite de edad y en los últimos 20 años.

Términos de búsqueda:

((women) AND (atypical squamous cells of undetermined significance) OR (present ASCUS) AND (abnormal pap smear) AND (HPV DNA) AND (colposcopy OR biospy))

La búsqueda incluyó todos los idiomas

METODOS DE REVISIÓN

Selección de los estudios:

La selección de los estudios fue realizada por las dos revisoras (J.P y S.R) de forma independiente, en una primera etapa se evaluaron los “resúmenes” de los artículos que posiblemente serían considerados en el estudio; empleando los criterios de inclusión previamente mencionados.

Posteriormente con los estudios ya seleccionados se procedió a obtener el documento completo; luego de analizarlos se aplicó la plantilla de evaluación de la calidad de los estudios para pruebas diagnósticas. (anexos)

Cuando existieron discordancias, éstas se solventaron por consenso, con la participación del asesor metodológico de tesis.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Utilizando las Guías de Práctica Clínica del Instituto de Sanidad de España, se revisaron las pautas para evaluar la calidad metodológica de los estudios. La herramienta que se utilizó en esta revisión sistemática está conformada por 3 secciones; la sección 1 permite calificar la validez interna del estudio y consta de 8 preguntas a las que se les asigna una calificación cualitativa A: se cumple adecuadamente, B se cumple parcialmente, C no se cumple adecuadamente, D no sé. La sección 2 evalúa la validez general del estudio y consta de 2 preguntas que se califican con ++, + o - . La sección 3 está diseñada para evaluar la descripción del estudio y consta de 13 preguntas a las que se deben contestar con los datos que aporte claramente el estudio. Esta herramienta fue aplicada a cada estudio seleccionado y de forma independiente por las dos revisoras (J.P y S.R) (anexos).

En cuanto a la validez interna de los estudios existió algunas discordancias entre las revisoras que fueron resueltas luego de consensuar y optar por la opción más adecuada que permita definir la correcta validez del estudio. Los ítems que fueron considerados como referencia son 1.2, 1.3, 1.5, 1.7 y 1.8. (tabla de resumen) No existió discordancia en los puntos referentes a validez general y descripción del estudio.

Considerando que se debe disminuir el sesgo de selección que se podría presentar, se excluyeron previamente del análisis de los resultados los estudios que no cumplieron exactamente con los criterios de selección.

TABLA DE RESUMEN DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

	1.2 ¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	1.3 Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	1.5 ¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	1.7 ¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	1.8 ¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?
Anderson Sonia et al, 2004 (43)	A	A	C	A	A
Silverloo Iréne et al, 2004 (44)	A	A	C	A	A
De Lang Anna et al, 2005 (45)	A	A	C	A	A
Bergeron Christine et al 2000 (42)	A	A	C	C	A
Del Mistro Annarosa et al 2010 (40)	A	A	C	A	A
Palma P. D, et all 2004 (41)	A	A	C	C	A
Wright Thomas C, et all 1995 (38)	A	A	C	A	A
Sherman Marc E, et al2000 (39)	A	A	C	C	A

ANALISIS DE LOS DATOS

Para la validación de la prueba molecular ADN-HPV en comparación con el patrón de oro en mujeres con citología ASC-US, se utilizó los métodos estadísticos disponibles en Meta-DiSc 1.4, que es un programa para la realización de Meta-análisis de estudios de evaluación de pruebas Diagnósticas y de "Screening".

En primer lugar se calculó un estadístico que resume los datos de cada estudio. Se calculó la sensibilidad y especificidad de cada uno de los estudios usando los datos de: verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos que fueron introducidos en el programa de Meta DiSc 1.4, desarrollado por el equipo de la unidad de bioestadística clínica del hospital Ramón Cajal de España. Además se utilizaron los cocientes de probabilidad positivo y negativo. En un segundo lugar se calcularon los índices globales como promedios ponderados de los índices individuales.

En cada uno de los estudios se calculó: la sensibilidad ($\text{verdaderos positivos} / (\text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos})$), la especificidad ($\text{verdaderos negativos} / (\text{verdaderos negativos} + \text{falsos positivos})$), valor predictivo positivo ($\text{verdaderos positivos} / (\text{verdaderos positivos} + \text{falsos positivos})$), valor predictivo negativo ($\text{verdaderos negativos} / (\text{verdaderos negativos} + \text{falsos negativos})$)

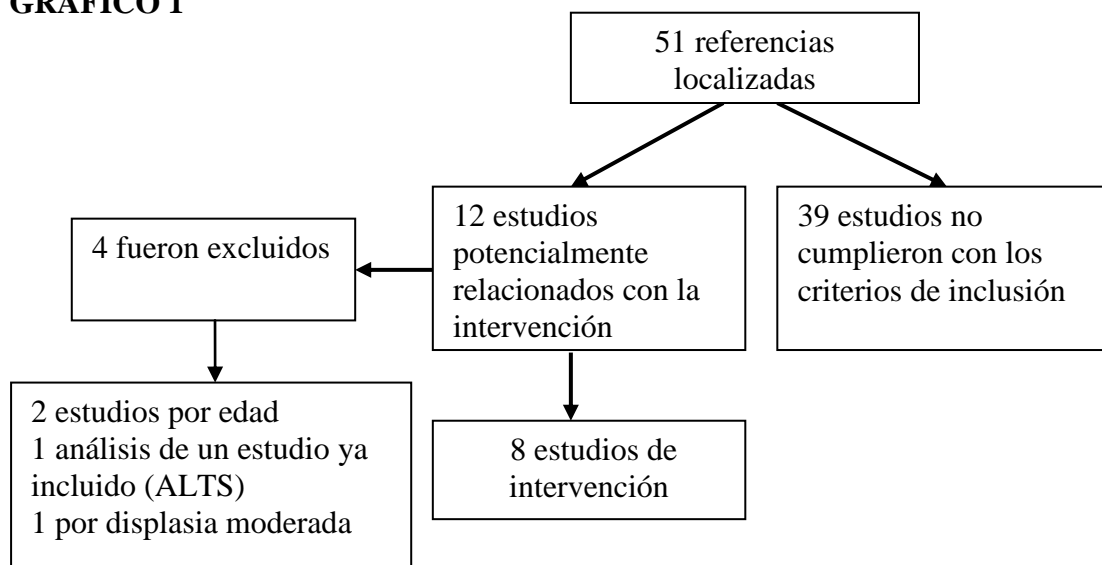
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Resultados de la búsqueda:

Con la estrategia de búsqueda diseñada para esta revisión, se lograron identificar de forma global 51 estudios. Dichos estudios fueron sometidos a una primera etapa que consistió en aplicar la tabla de extracción de datos tomada de la Guía Colombiana de cancerología 2007, con este proceso se logró excluir a 39 estudios que a pesar de tener relación con el tema no cumplían con los criterios de inclusión de la presente revisión.

A continuación los 12 estudios que cumplían con los criterios de selección fueron sometidos a la herramienta para constatar su validez y 8 fueron los que se incluyeron en esta revisión.

GRAFICO 1



RAZONES PARA EXCLUIR LOS ARTÍCULOS

Slawson DC 1995: Este estudio se realizó en 7458 pacientes, pero no usó ninguna prueba molecular, por lo que no se lo considera en la revisión

Scott H, 1996: Este artículo no fue incluido porque la edad promedio fue de 24 años.

Puranen M, 1996: No refieren haber usado pacientes con ASCUS, solo mencionan que realizaron amplificación de ADN en muestras de paptest con cambios citológicos por HPV. Además compara 4 protocolos de PCR.

Ferris DG, Wright TC Jr, 1998: Estudio transversal con 242 pacientes cuyo reporte citológico fue ASCUS- LSIL a las que se les aplicó 2 pruebas de captura híbrida, una de primera generación vs una de segunda generación. No aplica por no comparar con paptest.

Mark Schiffman, 1998: Este artículo no puede ser tomado en cuenta para la revisión porque solo comenta los resultados obtenidos en el estudio ALTS, sin mencionar datos estadísticos.

Daron G, 1998: se excluyo este estudio porque la edad promedio de las pacientes fue 27 años, e incluía mujeres desde 13 años

Thomas C. Wright, 2000: Este estudio fue excluido ya que las muestras para citología no fueron tomadas de cérvix sino que las pacientes tomaron ellas mismas una muestra para citología vaginal.

Farag R, Redline R, Abdul-Karim FW 2001-2002: Estudio observacional que incluyó a 50 pacientes con paptest actual negativo y hace un año paptest ASCUS. No cumple con los criterios propuestos para esta revisión

Jeanne S. Mandelblatt, 2002: No sirve para esta revisión porque es un estudio que habla de costos económicos.

Layfield LJ, Qureshi MN. 2003: Este estudio incluyó 431 pacientes con diagnóstico citológico de ASCUS, las mismas que fueron sometidas a Captura híbrida vs Captura in situ de HPV (INFORM), pruebas para valorar la presencia de ADN-HVP, sin embargo el análisis se basa en resultados entre las 2 pruebas por lo que es excluido en esta revisión

Leslie R, 2003: Este estudio constó de 371 pacientes en las que se les realizó HC2 y paptest, pero no fue incluido pues sus resultados se basan en prevalencia.

Cuzick J, 2003: Usa mujeres tanto con citologías borderline como citología normal.

Berkova Z, 2003: No sirve porque después de 2 paptest con ASCUS fueron enviadas a biopsia, lo que es una norma. No es criterio de inclusión para este estudio

Pisal N, 2003: Se excluyó este estudio, porque la población presentó lesiones persistentes.

Wright TC Jr, 2004: Es una guía de orientación para la utilización de pruebas de ADN HPV y no un estudio que compare el uso de paptest vs ADN HPV.

Zoltán Hernádi, 2004: Este estudio fue realizado en mujeres post terapia excisional de cérvix, por este motivo no cumple con el criterio de inclusión mujeres con ASCUS

Massad LS, Schneider MF 2004: Un total de 270 pacientes con resultado citológico de ASCUS y portadores de HIV fueron incluidas en este estudio, por esta circunstancia este estudio no puede ser tomado en cuenta

Layfield LJ, 2005: El artículo compara 2 métodos de ADN HPV y no compara con paptest.

Surendra S. Shastri, 2005: Se realizaron al mismo tiempo varias pruebas y no se tomaron paptest con ASCUS para realizar DNA HPV.

Saraiya M, Berkowitz Z 2006-2007: Los resultados de este estudio evalúan el criterio de los médicos de atención primaria de salud para la aplicación de la prueba molecular. No compara el gold estándar con la prueba.

Bian ML, Chen QY 2006: Este estudio no fue incluido porque no se obtuvo el artículo original, muy probablemente porque estaba en chino.

Greenberg H, Duarte-Gardea M, Quezada OR 2006: Participaron 852 pacientes con resultado de ASCUS en paptest e inmediatamente fueron sometidas a colposcopia y biopsia. Los resultados se basan en el análisis histológico. La recomendación de los autores es realizar colposcopia y biopsia ante el primer resultado de ASCUS

Kulasingam SLKim JJ, 2006: El estudio habla únicamente de costos de realizar uno u otro examen en pacientes con ASCUS.

L.Z. Mo, 2007: En una población de 470 mujeres se aplicaron 2 pruebas, HC2 como patrón de oro y ADN-HPV Roche Amplicor MWP HPV, al no comparar con paptest este estudio no puede ser incluido.

Maboobeh S, 2007: Excluimos este estudio porque es un análisis de un estudio que ya se incluyó, el incluirlo representaría duplicar la población del estudio ALTS.

Baseman JG, 2008: Este estudio incluyó a 4779 mujeres, no cumplió con el criterio de inclusión ASCUS.

Chang Ohk Sung, 2008: Este estudio fue realizado en 342 mujeres, no especifica el tipo de prueba molecular que se utilizó.

Marie-Hélène Mayrand, 2008: Este fue un estudio randomizado, realizado con paptest en general para realizar el DNA HPV y no solo en pacientes con ASCUS que es uno de los criterios de inclusión de nuestra revisión

Zhao FH, 2008: Este estudio multicéntrico no utilizó pacientes con diagnóstico de ASCUS sino que colocaron ácido acético para visualización directa.

Farag 2008: Se realizó en mujeres con paptest actual negativo y hace 1 año ASCUS, nuestro criterio de inclusión es ASCUS en el último paptest.

Nuovo GJ, 2008: Este estudio prospectivo compara el paptest vs identificación del genotipo de HPV por lo que no puede ser considerado para esta revisión

Sarkar K 2008: El estudio fue realizado en 229 trabajadoras sexuales, ASCUS no fue un criterio de inclusión, por esta razón se le descarta.

Antonishyn NA, Horsman GB, Kelln RA, Severini A 2009: No se especifica el total de pacientes pero compara la citología, AND-HVP y colposcopia vs VPH E6 ARN mensajero (ARNm) no aplica para la revisión

Mould TA : Este artículo no fue incluido por dos razones, la primera es porque no compara con el paptest subsecuente y la otra es que si bien se cuenta con datos de sensibilidad y especificidad de HC 1, la prueba que se considera en la revisión sistemática es HC 2

Inger Gustavsson, 2009: Este estudio constó de 398 pacientes a las que se les aplicó HC2 y PRC en tiempo real hpVIR no fue incluido porque su patrón de referencia fue la HC 2, lo que no es un criterio de inclusión para la revisión

Silverloo I, 2009: No sirve porque el paptest actual es negativo, hace 1 año tenían ASCUS y nuestra revisión incluye solo mujeres con ASCUS actual.

Shipitsyna E, 2010: Este estudio incluyó a 832 mujeres, pero dentro de los criterios de inclusión no consideraron mujeres con ASCUS, por lo que no se lo considera en la revisión

Francesc Alameda, 2010: Este estudio conto de 80 pacientes a las que se les realizó PRC utilizada como patrón de referencia en comparación con HPV in situ hybridization. Esta es la razón por la que no se le tomó en cuenta

Jesse S: Este estudio incluyó a 150 mujeres a las que se les realizó PCR y Hybridacion IN situ en comparación con HC2. No se comparó con paptest.

Oscar Gee-Wan Wong, 2010: Este estudio fue realizado en poblaciones asiáticas en las que se ADN-HPV Abbott RealTime High Risk HPV en comparación con HC2, no comparó con paptest subsecuente por lo que no es considerado en la revisión

Alameda F., 2011: Este estudio incluyó 80 pacientes a las que se les realizó HPV IN SITU vs PCR, no compara con paptest por lo que no entra en esta revisión

Burstein D: En 94 pacientes se compararon 3 métodos de pruebas moleculares, no se correlacionó con paptest.

ESTUDIOS INCLUIDOS

Características de los estudios:

Un total de 12 artículos reportaron resultados que estaban en relación con los criterios de inclusión y de éstos 8 cumplieron con los requerimientos necesarios para la validación, cuatro fueron excluidos, pues en 2 de ellos la edad promedio fue menor a 30 años, lo que influiría en los resultados ya que a menor edad mayor prevalencia de HPV, 1 artículo es un análisis del estudio ALTS que ya está incluido y por último 1 artículo hace referencia a lesiones persistentes. El resumen de los artículos se señala en la Tabla 1.

Tamaño del estudio

El total de las mujeres incluidas en esta revisión fue 5484 con diagnóstico de ASCUS a quienes se les realizó citología cervical subsecuente con tinción de Papanicolaou y la prueba molecular ADN-HPV (Captura híbrida 2) además se les envió a realizar

colposcopia y biopsia. La edad promedio fue de 36.6; sin embargo Palma et al. 2004, Sherman et al 2000 no mencionan este dato.

Cinco estudios contaron con menos de 500 pacientes (Bergeron et al.2000; Silverloo et al. 2004; Anderson et al. 2004; Wright et al. 1995; De Lang Anna et al, 2005) 2 estudios tuvieron entre 500 y 1000 pacientes (Palma et al. 2004 y Del Mistro et al.2010) y uno el ALTS contó con más de 3000 pacientes (Sherman et al. 2000).

Características de la población:

En cada estudio las mujeres reclutadas fueron de la población general, con un promedio de edad de 36.6 años, aunque dos estudios no mencionan la edad promedio de sus pacientes. Estas acudieron para una atención ginecológica de rutina o un programa de screening oportuno posterior a un resultado de ASCUS en su citología cervical actual con tinción de Papanicolaou. Todos los estudios confirmaron con colposcopia y biopsia la presencia de HPV de alto grado y así corroboraron con el resultado obtenido en el HPV test.

Prueba molecular para screening

Pese a que existen varias pruebas moleculares, el método de detección de HPV utilizado en los estudios que fueron incluidos fue Captura Híbrida de segunda generación (HC2) que detecta 13 tipos de HPV de alto riesgo (16,18,31,33,35,39,41,52,55,56,58,59,68). Se consideró HPV positivo cuando se

verificó la presencia de ADN HPV de acuerdo a las especificaciones de los fabricantes de la prueba molecular (> 1 pg/ml), obtenido luego de lisar las células cervicales en solución para liberar el ADN, el cual se desnaturalizó y luego se incubaron con sondas de ARN en condiciones estrictas que permiten la formación de híbrido de ARN-ADN. Los híbridos inmovilizados se detectaron mediante adición de un sustrato que reacciona con la fosfatasa alcalina y produce fotones. La luz emitida se mide en un luminómetro y se expresa como unidad relativa de luz (RLU).

Paptest anormal:

El sistema Bethesda 2001 (SB) fue utilizado para la clasificación citológica. ASC-US: células escamosas atípicas de significancia no determinada. En un estudio (Bergeron et al.2000) se utiliza un sistema diferente de clasificación citológica, fue necesario convertirlo a un equivalente de SB.

La citología convencional fue utilizada en la mayoría de los estudios, excepto en uno (Palma et al. 2004) se utilizó base líquida.

Gold Estándar:

En los 8 estudios, a todas las pacientes se les realizó papttest subsecuente y prueba molecular a los que se les sometió a colposcopia y biopsia para corroborar la existencia de NIC 2 – 3 (cambios histológicos).

TABLA 1**TABLA DE CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS**

Autor, Referencia	País	Institución participante	Pacientes, criterio de inclusión	Criterios de exclusión	Tamaño del estudio	Promedio de edad	ADN HPV	Citología	Colposcopia y Biopsia
Anderson Sonia et al, 2004 (43)	Suecia	Hospitales universitarios de Estocolmo	Mujeres enroladas consecutivamente con anormalidades menores en paptest	No menciona	177	34	HC2	convencional	Si
Silverloo Iréne et al, 2004 (44)	Suecia	Clínica de colposcopia	Mujeres en serie consecutiva con diagnóstico de ASCUS	No menciona	197	39	HC2	convencional	Si
De Lang Anna et al, 2005 (45)	Suecia	Departament o de citología y patología del Hospital Universitario de Uppsala	Mujeres con diagnóstico de ASCUS, sin screennig secundario de HPV	No menciona	161	38.8	HC2 PCR	convencional	Si
Bergeron Christine et al 2000 (42)	Francia	Laboratoire Pasteur Cerba	Mujeres con ASCUS con consentimiento informado	No menciona	378	35	HC2	convencional	Si
Del Mistro Annarosa et al 2010 (40)	Italia		Mujeres con ASCUS con consentimiento informado	No menciona	749	42	HC2	convencional	Si

Palma P. D, et all 2004 (41)	Italia	Institute of Pathology of the S. Chiara Hospital	Mujeres con ASCUS de 25 a 65 años	No menciona	909	No menciona	HC2	Base líquida	Si
Wright Thomas C, et all 1995 (38)	Canadá y Estados unidos	Jewish General Hosptal Presbiteryan Medical Center New York	Mujeres con ASCUS	No menciona	398	31	HC2	convencional	Si
Sherman Marc E, et al2000 (39)	Estados Unidos		mujeres mayores de 29 años con ASCUS	No menciona	3488	No menciona	HC2	convencional	Si

EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Las características de los estudios fueron resumidas en la tabla 1.

VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

En los 8 ocho estudios escogidos (Bergeron et al.2000; Silverloo et al. 2004; Anderson et al. 2004; Thomas et al. 1995 Palma et al. 2004; Del Mistro et al. 2010, De Lang Anna et al, 2005, Sherman et al. 2000), las pacientes no fueron asignadas en forma aleatoria lo que constituye un sesgo de observación. En los 8 estudios a las pacientes se les realizó colposcopia y se tomó biopsias que fueron revisadas por patólogos para diagnosticar NIC 2-3.

En cuanto a la validez interna se escogió 5 acápites: 1.2 (¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?), 1.3 (Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?), 1.5 (¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?), 1.7 (¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?) y 1.8 (¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?) de lo cual podemos extraer que el 100% de los estudios en la 1.2 tuvo como respuesta A, es decir, se cumple adecuadamente. En la 1.3, el 100 % resultó A, se cumple adecuadamente. En la pregunta 1.5 el 100% resultó C, esto quiere decir que no se cumple adecuadamente pues no se midieron el patrón de oro y la prueba de forma mutuamente

independiente. La 1.7 tuvo un 100% de respuestas A pues en todas las pacientes se midió la prueba y el patrón de referencia. En la 1.8, el 100% fue A ya que todas las participantes tuvieron un diagnóstico pre test.

En las preguntas referentes a la valoración general del estudio todos los resultados son fiables porque fueron valorados ++. En la descripción general del estudio, cada estudio proporciona los datos de forma adecuada.

RESULTADOS

Screening: Papanicolaou y prueba molecular

Considerando la biopsia y colposcopia (NIC) como gold standard para todos los estudios, Anderson muestra mayor sensibilidad (81%) de la prueba molecular, y 61% para el paptest, con una especificidad relativamente similar (38%) para la prueba molecular y 34% para el paptest, VPN 89%, VPP:27%; en el estudio de Silverloo la sensibilidad reportada es de 94% para la prueba molecular y 73% para paptest y la especificidad se presenta mayor para el paptest (72%) que para la prueba molecular (58%), VPP:32%, VPN: 97%. Bergeron, obtuvo en su estudio una mayor sensibilidad para la prueba molecular (86%) pero una mayor especificidad en el paptest 71%, VPP: 9%, VPN: 97%. Los valores predictivos (positivo y negativo) miden la eficacia real de una prueba diagnóstica. Son probabilidades del resultado, es

decir, dan la probabilidad de padecer o no una enfermedad una vez conocido el resultado de la prueba diagnóstica.

Del Mistro en su estudio encuentra una sensibilidad mucho mayor para la prueba molecular, de 93% y una especificidad de 78% mientras que para el paptest 72,3% , VPP: 15%, VPN: 99%. De Lang, reportó en su estudio una sensibilidad de 91% para prueba molecular y 55% para paptest; pero con una especificidad del 47% para la prueba molecular mucho menor que la encontrada para el paptest de 73%, VPP: 22%, VPN 97%. Sherman en su estudio reportó una sensibilidad de la prueba molecular del 91%, con 86% del paptest, la especificidad de la prueba molecular fue de 59 % pero no se reporta la especificidad del paptest en este estudio, VPP:41%, VPN:96%. Palma en su estudio reporta una sensibilidad de 94% y especificidad de 36% para la prueba molecular, aunque no reporta estos valores para el paptest, VPP: 30%, VPN: 96%.

Finalmente Wright es el único que coincide en cuanto a la sensibilidad de ambas pruebas, con 73% para la prueba molecular y 77% para paptest , esta particularidad se observa también con la especificidad , siendo de 66% para la prueba molecular y 63% para el paptest, VPP:63%, VPN:75%. (Tabla 3)

TABLA 3

RESUMEN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

REFERENCIAS	TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIÓN	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPN	VPP	P	COLPOSCOPIA Y BIOPSIA	HPV (+) Biop (+)
Irene Silverloo et al. 2009 (44)		Citología ASCUS 197 CASOS	73%	72%	97%	32%	0.01		99 32
		HC2 197 casos	97%	59%				58 (41%) NIC II-III 8 (20%) NIC II 4(9.7%) NIC III NIC I Normales Normales	
Sonia Andersson et al. 2005 (43)		Grupo A: citología +/- HPV + Grupo B: citología - / HPV + Grupo C: Citología +/- HPV - Grupo D: citología - / HPV - Citología ASCUS 177 casos	61% 95% CI=45 - 74	34% 95% CI=21 - 50				Normal 33 (63.5%) NIC I 9 (17.3%) NIC II 6 (11.5%) NIC III 4 (7.7%)	

		HC2 177 casos	82% 95% CI=67 - 91	39% 95% CI=31 - 47	89 % 95% CI=80- 97	27% 95% CI=80- 97		Normal 11 (47.8%) NIC I 6 (26.1%) NIC II 3 (13.0%) NIC III 3 (13.0%)	116 31
De Lang et al 2005 (45)		HC2 (111) y PCR (50)161 Citología	91% 55%	47% 73%	97%	22%		NIC 2-3 23	94 21
Bergeron et al. 2000 (42)	Estudio prospective	HC2 Citología HC2 + paptest	83% 66% 92%	62% 71% 47%	97%	9%	>0.001 .01		195 19
Del Mistro et al. 2010 (40)	Estudio prospective	HC2 Citología Colposcopía HC2 + paptest	92.3% 74.1 % 79.3% 100 %	78.6% 72.3% 67.6 % 62.5 %	99%	14.9% 9.5 9.1 9.4			181 27
Palma P. D, et al. 2004 (41)		HC2	37%	94%	96%	30%			109 32
Whigh C, et al 1995 (38)	Estudio retrospectivo	HC2 Citología HC2 + citología	59 77 93	65 63 41	75%	63%			205 131
Sherman E, et al 2000 (39)	No menciona	HC2 Citología	96.1 86		96%	41%		41.7 59	1767 732

DATOS ESTADÍSTICO PODERADOS

Los resultados arrojados por los diferentes estudios muestran que existe heterogenicidad porque mostró una $p=0.0000$.

Sensibilidad:

La sensibilidad ponderada fue de 88% con un IC que va del 86% al 90%, lo que significa que la prueba molecular tiene 88% de capacidad de captar pacientes en riesgo de estar enfermas.

TABLA 4

Summary Sensitivity

Study	Sen	[95% Conf. Interval.]	TP/ (TP+FN)	TN/ (TN+FP)
Anderson	0,816	0,657 - 0,923	31/38	54/139
Silverloo	0,941	0,803 - 0,993	32/34	96/163
Bergeron	0,864	0,651 - 0,971	19/22	122/298
Wriqth	0,732	0,661 - 0,795	131/179	145/219
Del Mistro	0,931	0,772 - 0,992	27/29	566/720
De Lang	0,913	0,720 - 0,989	21/23	65/138
Sherman	0,915	0,893 - 0,933	732/800	1491/2526
Palma	0,941	0,803 - 0,993	32/34	45/122
Pooled Sen	0,884	0,865 - 0,902		

Heterogeneity chi-squared = 44,22 (d.f.= 7) $p = 0,000$

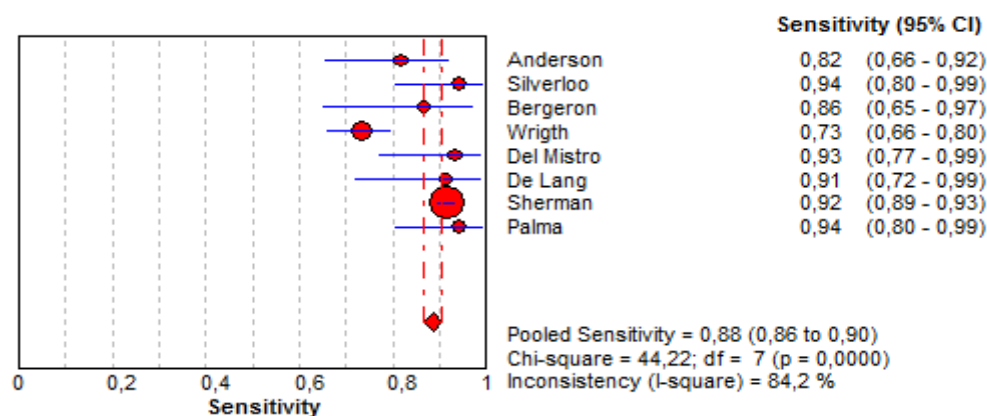
Inconsistency (I-square) = 84,2 %

No. studies = 8.

Filter OFF

Add 1/2 to all cells of the studies with zero

GRÁFICO 2



Especificidad:

La especificidad ponderada fue del 60% con un intervalo de confianza del 58% al 61%, lo que quiere decir que la prueba molecular certifica que el 60% de las pacientes son negativas para HPV de alto riesgo.

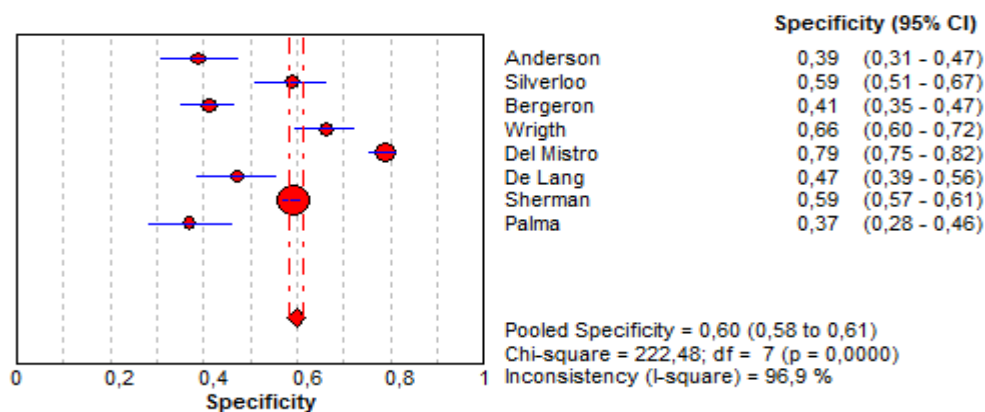
TABLA 5

Summary Specificity

Study	Spe	[95% Conf. Interval.]	TP/ (TP+FN)	TN/ (TN+FP)
Anderson	0,388	0,307 - 0,475	31/38	54/139
Silverloo	0,589	0,509 - 0,665	32/34	96/163
Bergeron	0,409	0,353 - 0,468	19/22	122/298
Wrigth	0,662	0,595 - 0,724	131/179	145/219
Del Mistro	0,786	0,754 - 0,816	27/29	566/720
De Lang	0,471	0,386 - 0,558	21/23	65/138
Sherman	0,590	0,571 - 0,610	732/800	1491/2526
Palma	0,369	0,283 - 0,461	32/34	45/122
Pooled Spe	0,597	0,583 - 0,612		

Heterogeneity chi-squared = 222,48 (d.f.= 7) p = 0,000
Inconsistency (I-square) = 96,9 %
No. studies = 8.
Filter OFF
Add 1/2 to all cells of the studies with zero

GRÁFICO 3



Odds Ratio:

El OR ponderado fue del 9.242, con un intervalo de confianza de 4.924 a 17,346, lo que significa que la probabilidad de que una paciente HPV positiva tenga NIC 2-3 es de 9:1

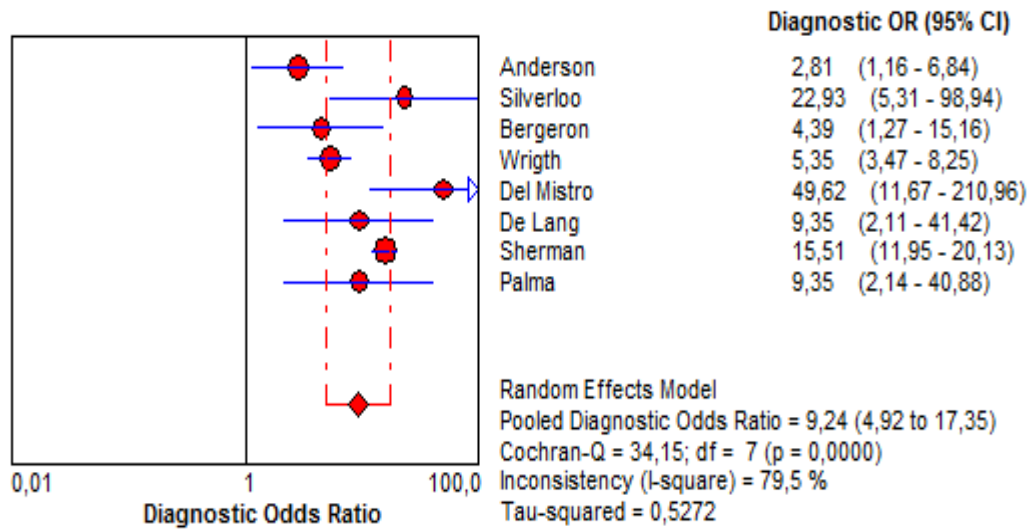
TABLA6

Summary Diagnostic Odds Ratio (Random effects model)

Study	DOR	[95% Conf. Interval.]	% Weight
Anderson	2,813	1,157 - 6,839	14,09
Silverloo	22,925	5,312 - 98,937	9,52
Bergeron	4,390	1,271 - 15,161	11,13
Wright	5,348	3,467 - 8,248	17,91
Del Mistro	49,617	11,670 - 210,96	9,62
De Lang	9,349	2,110 - 41,418	9,35
Sherman	15,507	11,947 - 20,129	18,94
Palma	9,351	2,139 - 40,878	9,44
(REM) pooled DOR	9,242	4,924 - 17,346	

Heterogeneity chi-squared = 34,15 (d.f. = 7) p = 0,000
 Inconsistency (I-square) = 79,5 %
 Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,5272
 No. studies = 8.
 Filter OFF

GRAFICO 4

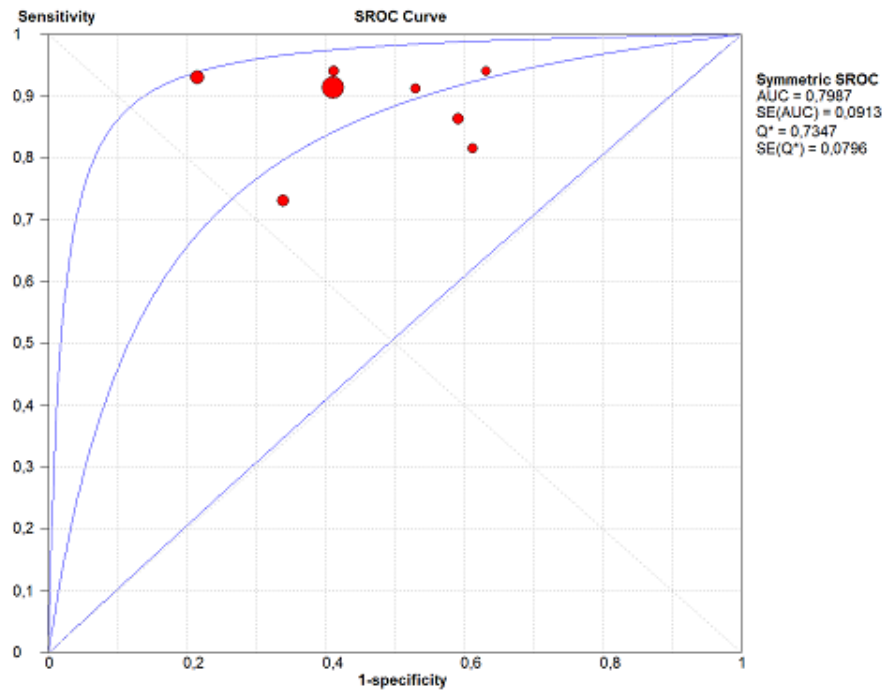


Curva de SROC:

La prueba molecular fue más sensible que específica (gráfico 5), ya que solo 3 de los 8 estudios se acercan a la línea de la especificidad, y los 5 restantes tiene alta sensibilidad.

GRÁFICO 5

CURVA DE SROC



De forma general, los estudios demuestran una mayor sensibilidad de la prueba molecular en relación con el paptest subsecuente en mujeres con ASCUS.

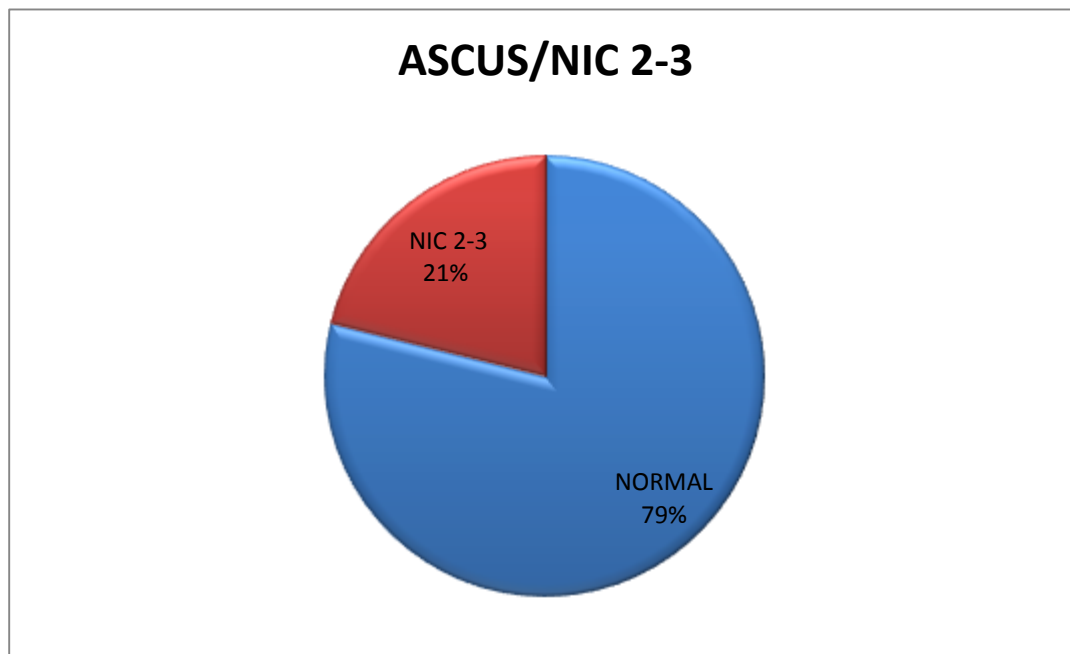
TABLA 7**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD COMPARADAS ENTRE PAPTEST Y PRUEBA MOLECULAR**

ESTUDIOS	SENSIBILIDAD		ESPECIFICIDAD	
	Prueba molecular	PAPTEST	Prueba molecular	PAPTEST
Anderson	81	61	38	34
Silverloo	94	73	58	72
Bergeron	86	66	40	71
Wright	73	77	66	63
Del Mistro	93	74.1	78	72.3
De Lang	91	55	47	73
Sherman	91	86	59	-
Palma	94	-	36	-

TABLA 8**DETECCION DE NIC 2-3 POR BIOPSIA Y COPOSCOPIA EN PACIENTES CON ASCUS**

ESTUDIOS	NIC 2-3	NORMALES	TOTAL PACIENTES ASCUS
Anderson	38	139	177
Silverloo	34	66	197
Bergeron	22	298	320
Wright	179	219	398
Del Mistro	29	720	749
De Lang	23	138	161
Sherman	800	1526	3336
Palma	34	133	156
TOTAL	1159	4325	5484

GRAFICO 6



De 5484 pacientes con ASCUS que se incluyeron en el estudio, el 21.1% resultaron NIC 2-3 y 78,8% negativas para NIC. (Tabla 8, Grafico 6)

DISCUSIÓN

Existe un constante desacuerdo en cuanto al manejo de las pacientes con diagnóstico de ASC-US y en base a esto, cabe la necesidad de unificar criterios.

Una de las alternativas que actualmente está cobrando importancia es el empleo de pruebas moleculares como la captura híbrida (HC2) sobre todo en mujeres que presentan diagnóstico citológico de ASC-US, lo que ayudaría a disminuir procedimientos rutinarios que incrementan costos en la atención de la salud.

En esta revisión sistemática se evaluó la precisión de dos alternativas de manejo de las pacientes con ASC-US, como la repetición de la citología cervical con tinción de Papanicolaou y HC2, en función de la sensibilidad y especificidad comparando con el patrón de oro.

Aunque repetir el paptest en mujeres con ASC-US es la estrategia más frecuentemente usada; la sensibilidad reportada en comparación con biopsia y colposcopia (NIC 2-3) es relativamente baja, se encuentra entre 55% y 77%, evidenciándose una amplia gama de valores (Tabla 7). Esto era de esperarse debido a que tiene una pobre reproductibilidad, especialmente para las mujeres con atipia o en el límite de la enfermedad. Además con el Papanicolaou existe un mayor riesgo de falsos positivos lo que reduce la capacidad de este para detectar o excluir la patología; retrasando de esta manera el diagnóstico y tratamiento.

La prueba molecular (HC2) reportó una sensibilidad del 88.4% con un intervalo de confianza entre 86% - 90%, en comparación con biopsia y colposcopia (NIC 2-3) (Tabla 4 Gráfico 2). Esto significa que esta prueba es capaz de captar en una población hasta el 88% de mujeres que podrían estar enfermas, con una alta seguridad pues los rangos del IC son cercanos. La sensibilidad de la HC2 mostró una baja variabilidad lo que refleja la fiabilidad de la detección del HPV de alto riesgo. Esta sensibilidad es mucho más alta que la obtenida con la repetición de la citología cervical con tinción de del Papanicolaou y así lo reportan todos los estudios incluidos. El valor predictivo negativo de la prueba molecular (HC2) muestra valores altos entre el 75% y 99%. Finalmente la $p=0,0000$ nos confirma la heterogeneidad de las series reportadas.

La especificidad de la HC2 fue consistente entre todos los estudios, con la única excepción de que fue considerablemente mayor (78%) en estudio de Del Mistro et al. Obtuvimos una especificidad ponderada de 60% que aunque es baja podría considerarse aceptable (Tabla 5, Gráfico 3)

El OR ponderado fue de 9,24 con un IC de (4,92 – 17,35) lo que quiere decir que existe una probabilidad del 90% de que la prueba diagnostique la presencia del virus de HPV (tabla 6, grafico 4).

De acuerdo a la curva de SROC la prueba molecular fue más sensible que específica (grafico 5), ya que solo 3 de los 8 estudios se acercan a la línea de la especificidad,

pero aún así son más sensibles que específicos, y los 5 restantes tiene alta sensibilidad, esto nos permite valorar la validez global de la prueba.

Dado que las pacientes no fueron aleatorizadas, pues a todas se les realizó la prueba molecular y el paptest subsecuentes, existió un sesgo de observación, lo que podría afectar la calidad de la evaluación de la exactitud de la prueba; sin embargo la sensibilidad presenta resultados satisfactorios.

En cuanto a la distribución geográfica la sensibilidad de la prueba molecular fue alta en las poblaciones Europeas (81%-94%), en tanto que en el estudio de Wright realizado en Canadá y Estados Unidos fue de 73%.

En 2 de los 8 estudios se presentaron datos sobre la exactitud de la combinación de las 2 pruebas de triage, Bergeron tuvo una sensibilidad del 92% y una especificidad del 47%, mientras que Del Mistro tuvo una sensibilidad del 100%, con una especificidad del 62.5%. La alta sensibilidad de la combinación que se aproxima al 100% es llamativa, pero alrededor del 10% de los falsos positivos hacen que no sea considerada satisfactoria para un programa de cribado primario.

Se observó en los diferentes estudios que la sensibilidad del paptest subsecuente en relación con biopsia y colposcopia (NIC 2-3) no fue muy alta; por lo tanto hay la necesidad de realizar una prueba objetiva, reproducible y más sensible para evitar procedimientos rutinarios que causen afectación psicológica innecesaria a las mujeres con citología ASC-US.

Se podría hacer inicialmente colposcopia a mujeres con ASC-US, unas de las ventajas sería que se tienen resultados corto plazo; sin embargo es necesario considerar que es un método operador dependiente y los resultados están en relación con la experticia del operador e idoneidad de la muestra histológica obtenida; esto podría llevar a magnificar un diagnóstico y tratamiento. Es así que en este estudio el total de pacientes incluidas con ASCUS fue de 5484 y solo el 21.1% de ellas presentaron NIC 2-3, el resto es decir el 78.8% fueron normales a la colposcopia y biopsia, con lo que queda expuesto que a más del 70% de pacientes se les realizó de manera innecesaria estos procedimientos. (Tabla 8, grafico 6)

En nuestro medio realizar la prueba molecular es más costoso que realizar colposcopias y biopsias, por lo que sería necesaria la intervención del estado con políticas de salud pública para abaratar los costos y facilitar la accesibilidad de toda la población a esta prueba como método de screening secundario.

El uso de la prueba molecular es especialmente conveniente en países con un programa de tamizaje organizado; con un sistema de información adecuado que permita un llamado subsecuente para un screening de rutina a mujeres con ASCUS y DNA HPV negativo y solo referir a colposcopia y biopsia las mujeres que tengan un screening secundario positivo (ASCUS y HPV positivo).

El aplicar la prueba molecular como screening secundario en pacientes con ASCUS, nos proporcionaría una base de datos para poder realizar estudios de nuestra realidad nacional.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible indica que la prueba molecular (HC2) es un mejor método de triage que la citología subsecuente en mujeres con diagnóstico de ASCUS, tomando en cuenta que el paptest tiene una sensibilidad inaceptablemente baja, debido a la pobre reproductividad y a que siendo una prueba de screening primario debería captar mayor número de mujeres en riesgo. Esta técnica (HC2) puede ser una estrategia de triage viable porque ha demostrado una alta sensibilidad y valor predictivo negativo.

Realizar colposcopia y biopsia de todas las mujeres con ASCUS genera costos considerables, por lo tanto hay una necesidad de pruebas más específicas con alto valor predictivo que permitan la captación de mujeres con mayor riesgo de NIC 2-3.

Repetir el paptest requiere una espera de 3 a 6 meses, por lo tanto algunas pacientes podrían abandonar el seguimiento; a diferencia de la prueba molecular que en una misma visita se obtiene la muestra. Disminuyendo así el tiempo entre la primera visita y la subsecuente.

La evidencia actual disponible no apoya el uso generalizado del HPV test en el cribado primario, no así su uso en pacientes con ASCUS, en el cual está recomendado o en mujeres mayores de 30-35 años pues a estas edades la prevalencia de VPH de alto riesgo oncogénico está constantemente por debajo del 10% y en cambio aumenta la incidencia de CIN3 y cáncer.

La mayor prevalencia de HPV en una población va a influir en el resultado de la sensibilidad de la prueba molecular, sin embargo la prevalencia de HPV disminuye con la edad.

Se debería realizar colposcopia y biopsia en aquellas pacientes cuyo resultado de paptest sea ASCUS y la prueba molecular haya sido positiva, ya que ha quedado demostrado en esta revisión sistemática que solo el 21% de las pacientes con ASCUS presenta NIC 2-3.

CONFLICTO DE INTERESES

No existió conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pan American Health Organization, Cervical Cancer in Latinoamerica an the Caribbean: Fact Sheet 2001. Pan American Health Organization; 2001 (acceso 2007) Disponible en www.Paho.org/English/AD/DCP/NC/ccbriefsnapshot.pdf
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108.
3. SOLCA, Núcleo Quito, Dr.Tinoco L.; departamento de Colposcopia, 2000-2010
4. Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 1-17.
5. Franco E. Cancer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Natn Cancer Inst* 1995; 87: 779-80
6. Zur Hausen H. Papillomavirus infection -a major cause of human cancers-. *Biochem Biophys Acta* 1996; 1288: F55-78
7. Cavajal Carola, Rivero Orieta; Revista Médica Soc Cochabiamino, Medicina Familiar 1:1, enero 2009, 51-58
8. Einstein M, Goldberg G. Human papillo-mavirus and cervical neoplasia. *Cancer Invest* 2002; 20: 1080-5
9. Bosch FX, Rohan T, Schneider A, et al. Papilomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 Intenational Papilomvirus Conference, *Journal of Clinical Pathology* 54(3): 163-175 (March 2001)

10. Kitchener H, Castle PE, Cox JT. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):63-70.
11. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou Test in screening for and follow-up of cervical cytology abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132(10):810-819.
12. New Bethesda Terminology and Management Guidelines for Pap Smear Findings, *The New England Journal of Medicine*, Volume 22, Numbre 11, June 2002
13. De Compostela Santiago, Cribado de Cáncer de Cérvix, métodos convencionales y nuevos métodos de revisión de la evidencia para su implementación en Galicia, Galicia 2002; 7-67
14. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. 1995;141:680-689.
15. Mandelblatt S; William F. Lawrence; Sharita Mizell Womack; et al. Benefits and Costs of Using HPV Testing to Screen for Cervical Cancer Jeanne *JAMA*. 2002;287(18):2372-2381
16. Martinez, A.; Nás, R; La Cruz, C.: et al, Detección y tipado de papilomavirus humano por amplificación genómica en biopsias, frotas y orina. *Acta Ginecológica*, Vol. LII, Pag 51. 1995
17. Situación Actual, Vacunas y Perspectivas de su utilización, Guía de Práctica Clínica, España, febrero, 2007
18. Paz Cañadas M., Lic, Belén Lloveras, Inmunol, et al, Evaluación de las técnicas de detección del VPH en los programas de cribado para cáncer de

cuello uterino, salud pública de méxico / vol.48, no.5, septiembre-octubre de 2006

19. Cavazza María Eugenia, María Correnti., Pruebas moleculares para la detección del virus papiloma humano. Desafíos y posibilidades, Dermatología Venezolana. Vol. 42, N° 3, 2004.
20. Mayrand Marie-Hélène, M.D., Eliane Duarte-Franco, M.D., Isabel Rodrigues, et al Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer *The new England journal of medicine* october 18, 2007 vol. 357 no. 16
21. Anselaar AG. Criteria for organized cervical screening programs. *Acta Cytol.* 2002;46:619-629
22. Cuzick J, Clave C, Petry KU, Meijer CJ, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006; 119 (5): 1095-101
23. Cervical Cancer Screening With Both Human Papillomavirus and Papanicolaou Testing vs Papanicolaou Testing Alone. Guidelines of management
24. Mandelblatt JS et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002 May 8; 287:2372-81.
25. Recomendaciones para la tamización de neoplasia del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical. Guía de práctica Clínica, República de Colombia, Diciembre del 2007
26. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ; ASCCP-Sponsored Consensus Conference 2001 Consensus Guideline for the

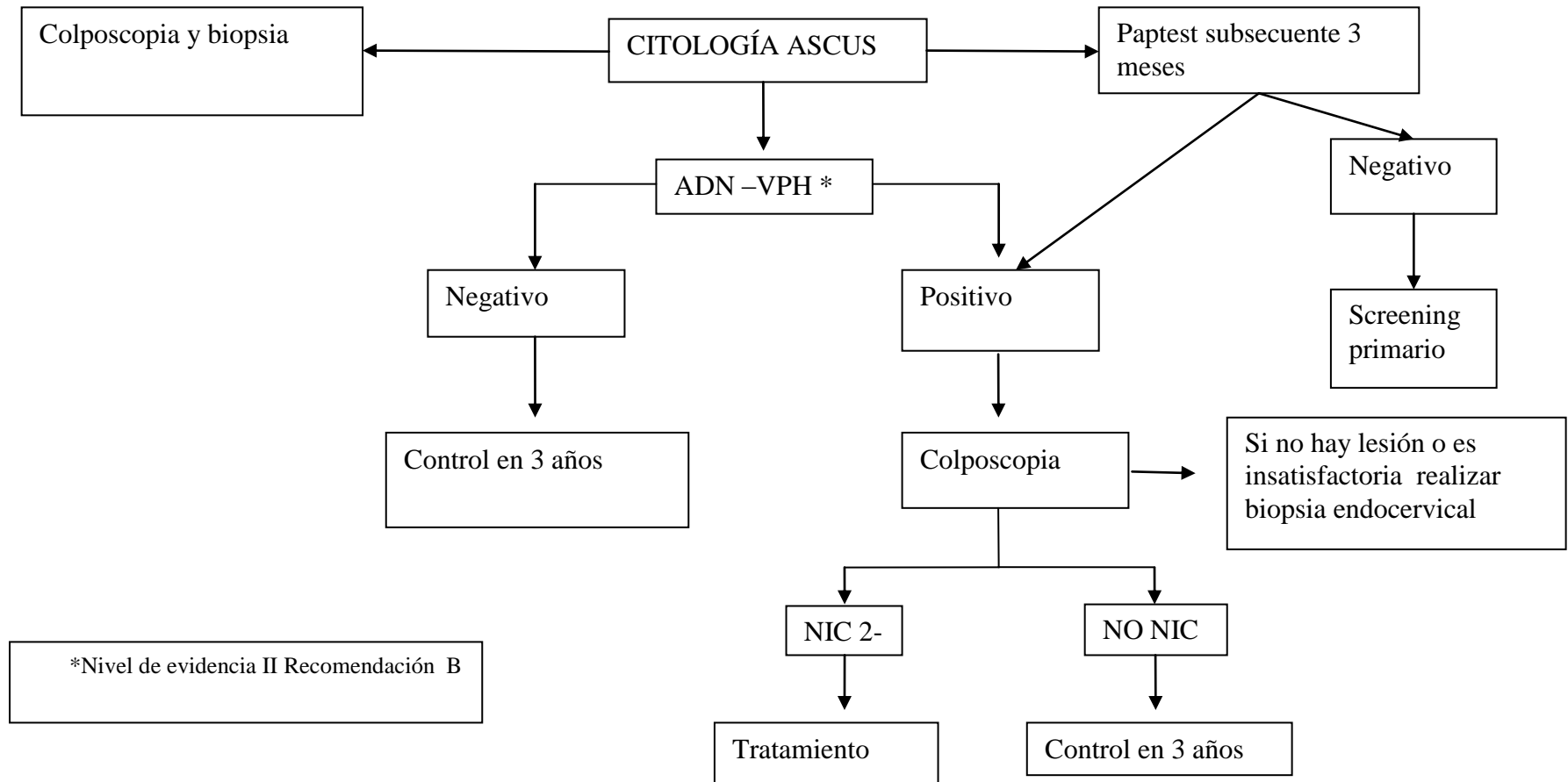
- Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities. JAMA 2002;287(16)
27. Kim JJ et al. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. JAMA 2002 May 8; 287:2382-90
 28. Wright TC, Cox JT et al: 2001 Consensus Guidelines for the management of Woman With Cervical Cytological Abnormalities. JAMA 2002; 287(16): 2120-9.
 29. Mitchell MF, Schottenfeld D: The natural history of cervical intraepithelial neoplasia and management of the abnormal Papanicolaou smear. Chapter 8. En: Rubin and Hoskins. Cervical Cancer and Preinvasive Neoplasia. Lippincott-Raven Publish 1996; 103-13.
 30. DiSaia PJ, Creasman WT. Enfermedad preinvasora del cuello uterino. Capítulo 1. En: Disaia Creasman Oncología Ginecológica Clínica, 5ª ed. USA Harcourt Brace 1999; 1-32.
 31. Marteau Tw, Anxieties in women under going colposcopy, British of Journal of Obstetric and Gynecology , 1990; 97, 859-61
 32. Kristin M, Jessica A. Human Papillomavirus and Adolescent Girls. Current Women's Health 2002;(2):468-75.
 33. Szarewski A, Sasieni P. Cervical screening in adolescents at least do no harm. Lancet 2004;354:1678-83.
 34. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. ASCUS/LSIL triage study (ATLS): conclusions reaffirmed: response to a November 2001 Commentary. Obstet Gynecol 2002;(99):671-674.

35. Massad S, Ahdieh L, et al. Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in women's interagency HIV study. *Acquir Immune Defic.* 2001;27(5): 432-42
36. Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment Guidelines MMWR 2002;51(No. RR6), obstetrician y ginecología, Wright TC,ol, 85 N° 2, febrero, 1995
37. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con citología reportada con células escamosas atípicas de significado intermedio (ASC-US) en Colombia-Bogotá, 2007.
38. Wright TC, et al, Comparison of Management Algorithm for the Evaluation of Women with Low -Grade Cytologic Abnormalities
39. Sherman Markc E.,et al: Effect of Age and Human Papilloma Viral Load on Colposcopy Triage: Data from the Randomized Atypical Squamos Cells of Undetermined Significance / Low- Grade Squamous Intrapitheliasl Lesion Triage Study (ALTS), *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 94, No. 2, January 16, 2002
40. Del Mistro Annarosa, et al: Triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US): Results of an Italian multicentric study, *Gynecologic Oncology* 117 (2010) 77–81
41. Palma Dalla, A. Pojer and S. Giraldo, HPV, triaje of womwn with arypical squamous cells of undetermined significance: a 3-year experience in an Italian organized programme

42. Bergeron Christine, MD, et al: Human Papillomavirus Testing in Women with Mild Cytologic ATypia, *Obstetricia y Ginecología* VOL. 95, NO. 6, PART 1, JUNE 2000
43. Andersson Sonia, et al, A comparison of the human papillomavirus test and Papanicolaou smear as a second screening method for women with minor cytological abnormalities, *acta de Obstetricia y Ginecología Scand* 2005; 84: 996--1000
44. Silverloo Irene, Bengt Andrae y Erik Wilander, Value of high-risk HPV-DNA testing in the triage of ASCUS, *Acta Obstetricia et Gynecologica*. 2009; 88: 1006_1010
45. De Lang Anna, Wistronm Ingrid, Wilander Erik, Significance of HPV test on women with smear showing ASCUS. *Acta Obstetric Gynecol Scand* 2005; 84: 1001 - 1005

A N E X O S

ALGORITMO DE MANEJO



PLANTILLA DE LACTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNOSTICA		
IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: Significance of HPV tests on women with cervical smears showing ASCUS		
EVALUADO POR: Samantha Romero E.		
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA		
Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción mas apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	A
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	A
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	C
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	A
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría	++

	afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	++
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	161 con ASCUS de 22 a 77 años
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	Población: 19427 Prevalencia 161
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	Mujeres 22 – 77 años Uppasala- Estocolmo
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en esta guía	ADN-HPV Si se menciona el método usado
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	Colpocopia y biopsia Si es adecuado
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	91%
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	47%
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	22%
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	97%

3.10	¿Cuáles son los cocientes de probabilidad de la prueba? (likelihood ratio)	
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	El estudio fue apoyado por becas de médicos de la universidad de Uppsala-Suecia. Recibió apoyo técnico de Backlund y Gustafsson Margit
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieras comentar?	Cabe mencionar que no están descritos los datos sobre sensibilidad y esfericidad, sin embargo los datos fueron calculados para poder incluir el estudio
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	Si es útil

PLANTILLA DE LECTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNÓSTICA		
IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: A comparison of the human papillomavirus test and Papanicolaou smear as a second screening method for women with minor cytological abnormalities		
EVALUADO POR: Samanda Romero E.		
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA		
Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	C
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas	A

	o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	C
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	A
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++
2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	- No porque los resultados son de pacientes con lesiones persistentes.
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	177
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	No menciona
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio	Mujeres Anormalidades menores (ASCUS)

	hospitalario/comunidad	
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en esta guía	ADN-HPV (Captura Híbrida) Si se menciona el método usado
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	Colposcopia y biopsia, el patrón de referencia si es adecuado
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	82
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	39
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	27
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	89
3.10	¿Cuáles son los cocientes de probabilidad de la prueba? (likelihood ratio)	
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	El estudio tuvo el apoyo de la fundación contra el cáncer del Instituto Fundación Karolinska y la AFA Suecia
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieras comentar?	No se aplica
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	Es útil porque cumple con los requerimientos

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNÓSTICA	
IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO: Value of high-risk HPV-DNA testing in the triage of ASCUS	
EVALUADO POR: Samanta Romero E.	
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA	
Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (a, b, c, d) y los comentarios	¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se Comentarios

1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	A
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	A
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	C
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	A
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++
2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	++
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	197 Mujeres de 21 a 60 años con ASCUS

3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	No menciona
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	Mujeres de 21 a 60 años con ASCUS Comunidad de la ciudad de Gävle Suecia
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en esta guía	AND-HPV
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	Colposcopia y biopsia
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	97
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	59
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	No especifica
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	No especifica
3.10	¿Cuáles son los cocientes de probabilidad de la prueba? (likelihood ratio)	No especifica
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	El estudio recibió apoyo por el Centro de Investigación y desarrollo de la Universidad de Uppsala y la asistencia técnica de Eva Danielsson
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieres comentar?	La prevalencia del HVP de alto riesgo decrece con la edad de las mujeres con ASCUS
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	Si es útil

PLANTILLA DE LECTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNÓSTICA		
IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: Human Papillomavirus Testing in Women With Mild Cytologic Atypia		
EVALUADO POR: Samantha Romero E.		
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA		
Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	C
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	A serie consecutiva
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	C
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	C
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++

2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	++
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	378 mujeres con atipia 111 ASCUS
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	No se aplica
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	Mujeres con ASCUS
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en esta guía	HC 2 Si menciona la tecnología usada
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	Colposcopia y biopsia
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	83%
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	62%
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	No menciona
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	No menciona
3.10	¿Cuáles son los cocientes de probabilidad de la prueba?	

	(likelihood ratio)	
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieres comentar?	Sería mejor la combinación de paptest y HC2 en mujeres que tienen ASCUS pues incrementa la sensibilidad en comparación con repetir el paptest
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	Si es útil

PLANTILLA DE LECTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNÓSTICA

IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: Triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US): Results of an Italian multicentric study

EVALUADO POR: Samanda Romero E.

SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA

Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	C
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	A Series consecutivas
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	C
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A

1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	A
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++
2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	++
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	749 Mujeres con ASCUS Consentimiento informado
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	Mo menciona
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	Mujeres con ASCUS 25-64 años Comunidad de Veneto-Italia
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en esta guía	HC2
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia	Colposcopia y biopsia

	es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	92.3
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	78.6
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	14.9
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	
3.10	¿Cuáles son los cocientes de probabilidad de la prueba? (likelihood ratio)	
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	No menciona
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieres comentar?	
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	Si es útil

PLANTILLA DE LECTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNÓSTICA

IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: HPV triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance: a 3-year experience in an Italian organized programme

EVALUADO POR: Samanda Romero E.

SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA

Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como	C

	comparador?	
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	A serie consecutiva
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	A
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	C , no se realizaron las pruebas en todas las pacientes
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++
2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	++
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	909 mujeres con ASCUS , paptest cada 3 años 25 a 65 años
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	No menciona
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población?	Mujeres con ASCUS 25 a 65 años

	Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	Comunidad de Tetrino-Italia
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en esta guía	HC2
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	Colposcopia y biopsia
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	37%
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	94%
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	
3.10	¿Cuáles son los cocientes de probabilidad de la prueba? (likelihood ratio)	PLR: 1.55 NLP: 0.06
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	No especifica
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieres comentar?	Del número de paciente que inicialmente fueron reclutadas, no todas formaron parte del estudio
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	Si es útil, pues cumple con los criterios

PLANTILLA DE LECTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNÓSTICA		
IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: Comparision of management Algorithms for the Evaluation of women whit Low-Grade citologic Abnormalities		
EVALUADO POR: Samanda Romero E.		
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA		
Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción mas apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se cumple Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	C
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	A serie consecutiva
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	C
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	A
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría	++

	afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	++
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	398 mujeres con ASCUS
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	No menciona
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	Mujeres con ASCUS de New York y Canadá
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en esta guía	HC2 Paptest subsecuente
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	Colposcopia y biopsia
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	59 %
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	65 %
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	
3.10	¿Cuáles son los cocientes de	

	probabilidad de la prueba? (likelihood ratio)	
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	No menciona
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieras comentar?	No se menciona la edad de las pacientes
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	Si es útil

PLANTILLA DE LECTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNÓSTICA		
IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: Effects of Age and Human Papilloma Viral Load on Colposcopy Triage: Data From the Randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) GPC SOBRE: PREGUNTA N°: EVALUADO POR: Samanda Romero E.		
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA		
Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se cumple Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	A
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	A
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente	D

	(ciego)?	
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	A
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++
2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	++
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	3488 Mujeres con ASCUS, mayores de 29 años
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	No menciona
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	1572 mujeres con LSIL 3488 Mujeres con ASCUS
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en	HC2

	esta guía	
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	Colposcopia y biopsia
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	96.1
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	No menciona
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	No menciona
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	No menciona
3.10	¿Cuáles son los cocientes de probabilidad de la prueba? (likelihood ratio)	
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	No menciona
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieres comentar?	Los resultados se basan solo en sensibilidad y no hacen referencia de la especificidad
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	Si es útil

PLANTILLA DE LACTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNOSTICA		
IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: SIGNIFICANCE OF HPV TESTS ON WOMEN WITH CERVICAL SMEARS SHOWING ASCUS		
EVALUADO POR: Johanna Palacios		
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA		
Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	A
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	A
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	C
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	A
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, +	++

	o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	++
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	Se incluyeron 161 pacientes con diagnóstico citológico de ASCUS
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	No se menciona
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	Mujeres de la comuna de Uppasala-Estocolmo
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en esta guía	HC2 Paptest subsecuente
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	Biopsia y colposcopia
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	91%
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	47%
3.8	¿Cuál es el valor predictivo	22%

	positivo de la prueba?	
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	97%
3.10	¿Cuáles son los cocientes de probabilidad de la prueba? (likelihood ratio)	
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	Recibió apoyo de Backlund y Gustafsson Margit
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieres comentar?	
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	El estudio es útil

PLANTILLA DE LECTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNÓSTICA

IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: A COMPARISON OF THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS TEST AND PAPANICOLAOU SMEAR AS A SECOND SCREENING METHOD FOR WOMEN WITH MINOR CYTOLOGICAL ABNORMALITIES

EVALUADO POR: Johanna Palacios

SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA

Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	C
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	A
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente	D

	(ciego)?	
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	A
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++
2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	Los resultados no son aplicables al grupo de pacientes de esta revisión
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	Las pacientes incluidas son 177 pacientes con diagnóstico citológico de ASCUS
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	No se hace referencia sobre este punto
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	Mujeres con ASCUS
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en	HC2

	esta guía	
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	El patrón de referencia es adecuado: biopsia y colposcopia
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	82
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	39
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	27
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	89
3.10	¿Cuáles son los cocientes de probabilidad de la prueba? (likelihood ratio)	
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	Fundación Karolinska AFA Suecia
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieras comentar?	Ninguno
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	Si es útil

PLANTILLA DE LECTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNÓSTICA

IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: VALUE OF HIGH-RISK HPV-DNA TESTING IN THE TRIAGE OF ASCUS
EVALUADO POR: Johanna Palacios

SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA

Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar	D

	de referencia valido como comparador?	
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	A
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	D
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	A
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++
2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	++
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	El estudio incluyó 197 pacientes con diagnóstico citológico de ASCUS
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	No se hace referencia

3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	Las mencionadas anteriormente
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en esta guía	HC2 y paptest
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	Colposcopia y biopsia
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	97
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	59
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	No especifica
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	No especifica
3.10	¿Cuáles son los cocientes de probabilidad de la prueba? (likelihood ratio)	No especifica
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	Centro de Investigación y desarrollo de la Universidad de Uppsala (Estocolmo) Instituto Eva Danielsson
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieras comentar?	No se aplica
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	Si es útil

PLANTILLA DE LECTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNÓSTICA		
IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: HUMAN PAPILLOMAVIRUS TESTING IN WOMEN WITH MILD CYTOLOGIC ATYPIA		
EVALUADO POR: Johanna Palacios		
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA		
Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	C
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	D
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	C
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	C
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++

2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	++
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	El estudio incluyó a 489 pacientes
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	No se reporta este dato
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	Mujeres con ASCUS
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en esta guía	HC 2 Paptest subsecuente
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	Colposcopia y biopsia
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	83%
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	62%
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	No menciona
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	No menciona
3.10	¿Cuáles son los cocientes de probabilidad de la prueba?	

	(likelihood ratio)	
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieres comentar?	
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	El estudio es útil

PLANTILLA DE LECTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNÓSTICA		
IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: TRIAGE OF WOMEN WITH ATYPICAL SQUAMOUS CELLS OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE (ASC-US): RESULTS OF AN ITALIAN MULTICENTRIC STUDY EVALUADO POR: Johanna Palacios		
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA		
Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	C
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	A
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	A
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima	A

	en el tiempo?	
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	A
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++
2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	++
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	En estudio incluyó 749 pacientes con diagnóstico citológico de ASCUS
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	No se menciona este dato
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	Es una población de 749 mujeres con ASCUS de la Comunidad de Veneto (Italia)
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en esta guía	HC2 Paptest
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba?	Colposcopia y biopsia

	Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	92.3
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	78.6
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	14.9
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	
3.10	¿Cuáles son los cocientes de probabilidad de la prueba? (likelihood ratio)	
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	No se reporta datos sobre este particular
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieras comentar?	
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	Si es útil

PLANTILLA DE LECTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNÓSTICA		
IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: HPV TRIAGE OF WOMEN WITH ATYPICAL SQUAMOUS CELLS OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE: A 3-YEAR EXPERIENCE IN AN ITALIAN ORGANIZED PROGRAMME EVALUADO POR: Johanna Palacios		
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA		
Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A

1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	C
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	A
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	A
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	No se incluyeron todas la pacientes que inicialmente se reclutaron
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++
2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	++
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	Se incluyeron 909 mujeres con diagnóstico citológico de ASCUS
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los	No reporta este dato

	pacientes	
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	De la Comunidad de Tetrino-Italia, se incluyeron mujeres con ASCUS
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en esta guía	HC2 Paptest subsecuente
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	Colposcopia y biopsia
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	37%
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	94%
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	
3.10	¿Cuáles son los cocientes de probabilidad de la prueba? (likelihood ratio)	PLR: 1.55
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	No hay datos sobre el tema
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieras comentar?	
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	El estudio si es útil

PLANTILLA DE LECTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNÓSTICA		
IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: COMPARISION OF MANAGEMENT ALGORITHMS FOR THE EVALUATION OF WOMEN WHIT LOW-GRADE CITOLOGIC ABNORMALITIES		
EVALUADO POR: Johanna Palacios		
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA		
Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se cumple Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	C
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	A
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	A
1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	A
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados	++

	del estudio?	
2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	++
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	Las pacientes incluidas fueron 398 mujeres con diagnóstico citológico de ASCUS
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	No se hace referencia de este dato
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	Canadá y New York
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en esta guía	HC2 paptest
3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	Colposcopia y biopsia
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	59
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	65
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	
3.10	¿Cuáles son los cocientes de	

	probabilidad de la prueba? (likelihood ratio)	
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	No se hace referencia sobre este tema
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieres comentar?	
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	El estudio si es útil

PLANTILLA DE LECTURA CRITICA N° 5: ESTUDIOS DE PRUEBA DIAGNÓSTICA		
IDENTIFICACION DEL ESTUDIO: EFFECTS OF AGE AND HUMAN PAPILLOMA VIRAL LOAD ON COLPOSCOPY TRIAGE: DATA FROM THE RANDOMIZED ATYPICAL SQUAMOUS CELLS OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE/LOW-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION TRIAGE STUDY (ALTS) EVALUADO POR: Johanna Palacios		
SECCIÓN 1: VALIDEZ INTERNA		
Criterio de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (a, b, c, d) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio? A. Se cumple adecuadamente B. Se cumple parcialmente C. No se cumple adecuadamente D. No se cumple Comentarios
1.1	La naturaleza del test estudiado está claramente especificado	A
1.2	¿Se comparó la prueba con un patrón de referencias (“Gold estándar”) apropiado?	A
1.3	Si no existe un patrón de referencia, ¿se utiliza un estándar de referencia valido como comparador?	D
1.4	Los pacientes son seleccionados o bien como series consecutivas o aleatoriamente, a partir de una población de un estudio claramente definido?	A
1.5	¿Se midieron la prueba y el patrón de referencia de forma mutuamente independiente (ciego)?	A

1.6	¿El test y el patrón de referencia son aplicados de forma próxima en el tiempo?	A
1.7	¿Los resultados se miden en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio?	C
1.8	¿Se realiza y describe un diagnóstico pretest?	A
SECCIÓN 2: VALORACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Hasta qué punto son fiables las conclusiones del estudio? Codifique la respuesta con: ++, + o – Si la respuesta fue positiva o menos ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	++
2.2	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes que va destinada esta guía?	++
SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes incluye el estudio? Indique el número de pacientes incluidos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados en su selección	Las pacientes que se incluyeron en el estudio fueron 3488 pacientes con diagnóstico citológico de ASCUS.
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas con la enfermedad que van a ser evaluadas) en la población en la que se seleccionaron los pacientes	No se hace referencia a este tema
3.3	¿Cuáles son las características principales de la población? Ej.: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estadio de la enfermedad, medio hospitalario/comunidad	Las características ya se han mencionado con anterioridad
3.4	¿Cuál es la prueba a evaluar en el estudio? Considere si la tecnología que se describe es comparable/relevante para la prueba considerada en esta guía	HC2 Paptest subsecuente

3.5	¿Cuál es el patrón de referencia con el que se compara la prueba? Indique si el patrón de referencia es adecuado; si no, ¿cómo se ha validado la prueba de referencia utilizada?	Colposcopia y biopsia
3.6	¿Cuál es la sensibilidad de la prueba? (IC 95%)	96.1
3.7	¿Cuál es la especificidad de la prueba? (IC 95%)	
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba?	
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba?	
3.10	¿Cuáles son los cocientes de probabilidad de la prueba? (likelihood ratio)	
3.11	¿Cómo se ha financiado el estudio? Indique todas las fuentes citadas en el estudio, gubernamentales, independientes, industria.	
3.12	¿Hay aspectos específicos del estudio que quieras comentar?	No se cuenta con los resultados completos
3.13	¿En qué medida el estudio es útil para responder a tu pregunta?	Este estudio es útil para la revisión.